

ANNÉE 1971

126
N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame Denise **BADENIER**, née REY

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

née le 11 mars 1940 à LYON-3^e

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

LA CORTICOTHÉRAPIE
CHEZ
LA FEMME ENCEINTE

Président : H. BRICAIRE, Professeur

ANNÉE 1971
—

N°
—

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Madame Denise BADENIER, née REY

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

née le 11 mars 1940 à LYON-3^e

Présentée et soutenue publiquement le 19

**LA CORTICOTHÉRAPIE
CHEZ
LA FEMME ENCEINTE**

Président : H. BRICAIRE, Professeur

THÈSE

PAR

DOCTEURAT EN MÉDECINE

PAR

Monsieur Louis Balthazar de la Rivière

Docteur en Médecine à la Faculté de Médecine de la

Université de Leiden

Présentée et soutenue publiquement le

LA COCHINILLINÉ

CHU

IN FEMME ENCEINTE

Présentée à la Faculté de Médecine



A ma fille,

A mon mari,

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur BRICAIRE

en reconnaissance pour l'honneur
qu'il me fait de bien vouloir
accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur MUSSET,

A Monsieur le Professeur NETTER,

qui depuis de nombreuses années
ont contribué à ma formation
gynécologique,

en témoignage de ma très sincère
reconnaissance.

A mes Maitres d'Externat

Monsieur le Professeur REDON

Monsieur le Professeur GROSSIORD

Monsieur le Professeur KREISS

Monsieur le Professeur BOUVIER

Monsieur le Professeur, AUQUIER

Monsieur le Professeur JULIEN - MARIE

Monsieur le Professeur ROBEY

Monsieur le Professeur LEPAGE,

en hommage respectueux et en témoignage
de ma reconnaissance pour l'enseignement
que j'ai recueilli auprès d'eux.

I - Introduction -

La question des effets tératogènes des médicaments administrés à la femme enceinte prend chaque jour, semble - t - il, davantage d'importance. Ce que l'on peut sans doute expliquer d'une part par la multiplication des thérapeutiques disponibles, d'autre part par une meilleure connaissance des foetopathies et de leur classification entre génétique et acquise. Des listes entières de produits à ne manier qu'avec prudence au cours de la grossesse sont de temps à autre établies puisqu'on sait que le médicament franchit la barrière placentaire par diffusion ou par filtration, d'autant plus facilement que le produit aura été donné en solution aqueuse et non huileuse, que le poids moléculaire aura été plus faible. L'action du médicament, par ailleurs, dépend de la date d'administration au cours de la grossesse, le premier trimestre, période d'organogénèse comportant au maximum des risques d'avortement et de malformation.

Deux ordres de réflexion nous paraissent devoir être suscités par les travaux récents qui envisagent la plupart des médicaments susceptibles soit d'être pris spontanément par la femme enceinte, soit de lui être prescrit:

- d'une part, si toute l'attention est centrée sur les risques encourus par le fœtus, peu d'auteurs s'occupent des effets des thérapeutiques administrées sur la femme elle - même;
- d'autre part, les substances médicamenteuses incriminées sont le plus souvent dangereuses par leur toxicité, par leur formule chimique propre, beaucoup plus que par leur activité métabolique ou endocrinienne.

C'est pourquoi nous nous sommes posé la question de savoir dans quelle mesure un traitement corticothérapique pouvait être prescrit ou poursuivi, chez la femme enceinte. Nous avons procédé à une recherche bibliographique, et nous avons eu la surprise de constater d'abord que peu de travaux ont été consacrés au problème de la corticothérapie pendant la grossesse, et ensuite, que ces travaux se sont essentiellement préoccupés du retentissement éventuel d'une telle imprégnation hormonale sur le fœtus in utero, et sur l'enfant à sa naissance. Nous nous sommes décidées, sur le conseil de nos Maîtres, à reprendre le problème de la corticothérapie chez la femme enceinte, à la fois sous l'angle de l'éventuel retentissement maternel, et sous celui des effets fœtaux. Pour ces derniers, il existe surtout des recherches expérimentales qui ont conclu à la possibilité de malformations chez les nouveau-nés. Pour les premiers, par contre, la question a été beaucoup moins abordée. Et pourtant, elle nous paraît capitale, tant sur le plan pratique, que peut - être surtout, sur le plan physiopathogénique.

Il ne faut pas oublier, en effet, les circonstances des recherches qui ont abouti à l'identification de la cortisone: on avait remarqué qu'une polyarthrite chronique évolutive, qui longtemps a été au - dessus de toutes les ressources thérapeutiques, connaissait une stabilisation, et même une regression chaque fois que la malade devenait enceinte. Or la grossesse donne lieu à un certain degré d'hypercorticisme physiologique, qui sur des syndromes inflammatoires tel que la polyarthrite chronique évolutive, va exercer une véritable action thérapeutique.

On peut alors se demander comment l'organisme gravide va supporter sans manifestation pathologique l'addition d'un hypercorticisme propre à la grossesse, et d'un hyper corticisme thérapeutique par addition de cortisone. Et si l'observation clinique semble avoir conclu à l'innocuité de la corticothérapie sur le foetus, elle ne nous apporte guère d'éléments positifs en ce qui concerne la femme enceinte.

Il faut reconnaître que les indications de la corticothérapie au cours de la grossesse restent peu nombreuses; c'est sans doute ce qui explique le peu d'intérêt accordé à la recherche d'éventuels accidents. Toujours est - il que nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de reprendre la question " Corticothérapie et Grossesse " dans son ensemble, quand ce ne serait que pour réaliser une mise au point d'un problème envisagé de façon assez disparate, avec des contradictions entre les résultats expérimentaux et l'observation clinique.

Nous nous proposons de suivre le plan de travail que voici:

- un rapide "Historique " qui d'ailleurs ne saurait remonter très loin, puisque les corticoïdes n'ont été largement utilisés que depuis une vingtaine d'années, nous montrera cependant comment la question d'une éventuelle nocivité foeto - maternelle de l'hormonothérapie cortico - surrénale a été abordée et traitée;
- puis nous situerons la place de la corticothérapie parmi les thérapeutiques considérées comme dangereuses chez la femme enceinte, d'ailleurs surtout pour le risque tératogène qu'elles peuvent comporter;
- nous tenterons alors de préciser le comportement de la sécrétion corticosurrénale dans l'organisme gravis, et surtout d'en envisager les modifications par rapport à la femme non enceinte;
- l'influence de la corticothérapie sur la grossesse, c'est - à dire sur la femme enceinte, sera étudiée;
- et nous terminerons en indiquant l'influence de la corticothérapie sur l'enfant à la naissance, influence jugée dangereuse dans les essais expérimentaux, et pratiquement nulle en clinique humaine. Disons d'emblée que les malformations congénitales, tératogènes, ne sont pas observées, et que tout se résume en une possible aplasie surrénale, ou plus exactement en une légère insuffisance corticosurrénale transitoire facile à corriger. Passons maintenant aux faits concrets, puis aux déductions qu'ils autorisent.....

II - Historique -

On sait que le composé E de KENDALL a été isolé et synthétisé dès 1935 à partir de la sécrétion surrénalienne. Pourtant ce n'est qu'en 1949 que la cortisone a été utilisée sur le plan thérapeutique comme anti - inflammatoire dans les polyarthrites chroniques évolutives. En l'espace de quelques années la corticothérapie a connu une rapide extension de ses indications, si bien que BROWN en 1952 pouvait se demander si, administrée à la femme enceinte, la cortisone n'était pas responsable de certaines anomalies congénitales.

Mais en fait, seule l'expérimentation, avec les premiers travaux de FRASER et FAINSTAT (1951) sur la souris, avait permis de reproduire des malformations embryonnaires. Pour cela il avait fallu utiliser des doses de cortisone très élevées, et les administrer au tout début de la gestation. On obtenait ainsi une suppression de la sécrétion corticosurrénale chez l'embryon, d'où des malformations observées à la naissance. DE COSTA et ABELMAN en 1952 se posaient également la question d'une éventuelle nocivité de la corticothérapie pour l'enfant in utéro; VARANGOT en 1955, QUILICI dans sa thèse, reprenaient les indications, les résultats et les risques de la corticothérapie chez la femme enceinte. Au Colloque sur la Fonction

Lutéale, HOET décrivait l'action des hormones corticosurrénales sur le métabolisme glucidique de la gestation. BICKEL et SECRE-TANT, la même année, traitaient de la même question. TUCH-MANN - DUPLESSIS, deux ans plus tard, entreprenait l'étude expérimentale de la corticothérapie en tant que substance tératogène. En Belgique également le problème soulevait de l'intérêt avec les observations cliniques de GELLE, les travaux de VAN YPERSELLE de STRIBOU sur l'action sur l'histo - chimie placentaire et par là sur l'apparition de malformations fœtales. HAUMONT aborde la question sur le plan de la clinique humaine, comme le fait J. A. BRET en 1958. SVEJCAR l'année suivante étudie l'action tératogène des hormones corticosurrénales. LERAT la même année, redoute une insuffisance corticosurrénale chez l'enfant à la naissance, si la corticothérapie a lieu pendant la grossesse. PREISLER pose l'interrogation: une corticothérapie au long cours chez la femme enceinte est - elle dangereuse pour l'enfant? Et c'est dorénavant par la négative que la plupart des auteurs vont répondre; il n'était pas question de transposer l'expérimentation à la clinique humaine. VERMELIN, cependant, n'hésite pas à parler des dangers de la corticothérapie au cours de la grossesse, LEYSSAC détermine le taux plasmatique fœtal d'hydrocortisone après injection intra - veineuse de celle - ci à la mère. HOTTINGER est un des rares auteurs à avoir établi la réalité d'une possible insuffisance corticosurrénale chez le nouveau - né dont la mère avait été traitée par de la cortisone. Le risque tératogène

d'origine médicamenteuse est alors une question d'actualité, et des listes sont dressées par DEPARDIEU et LATTES en 1961, par PLICHET, MOYA, TUCHMANN - DUPLESSIS, CHASSAGNE en 1962 et 1963, par RAVINA et APGAR en 1964, par ROQUES, NORA en 1967, par BLEYER en 1970. Parallèlement, le cas particulier des hormones stéroïdes continuait à être traité. Canlorbe en 1961 se demandait si le fœtus était menacé par les corticoïdes administrés à la femme enceinte. GUEGUEN, au contraire fait appel au traitement cortisonique en cas d'évolution anormale de la grossesse par hyperandrogénie se manifestant sous la forme d'une augmentation du taux urinaire des 17 - cétostéroïdes neutres. Mais il pose la question, à laquelle il répondra par la négative d'une éventuelle nocivité pour la grossesse d'une corticothérapie utilisée non pas pour juguler une menace d'interruption, mais pour une affection indépendante d'elle, telle que la polyarthrite évolutive. Ainsi, le problème prend deux aspects distincts, puisque dans un premier groupe de cas, la cortisone est administrée à la femme enceinte pour rétablir directement un équilibre hormonal perturbé, et dans ce cas elle ne devrait évidemment entraîner aucun incident ni maternel ni fœtal, tandis que dans un second groupe de cas la corticothérapie, pour des indications extra - gynéco - obstétricales, va créer un hypercorticisme thérapeutique et par là représenter une éventuelle menace pour la mère peut - être, pour le fœtus plus nettement.

OPPENHEIMER en 1964 affirme la possibilité d'une aplasie surrénalienne foetale lorsque la femme enceinte est soumise à un traitement cortisonique. La même question est évoquée par MULLER, LEVY et GILLET, de Strasbourg, en 1965:

- une grossesse était apparue chez une de leurs malades ictériques et traitées par une dose quotidienne de 40 mg de Prednisone; d'après la littérature antérieure, d'après leurs 34 observations personnelles, ces auteurs concluaient que l'inocuité de la corticothérapie en clinique humaine était démontrée.

P. DESGREZ en 1967 étudie la transcortine plasmatique au cours de la grossesse, cette - globuline ayant une très grande affinité pour les hormones corticostéroïdes, son estimation permet d'apprécier une nette relation entre l'activité biologique du cortisol et le déroulement chronologique de la grossesse.

Les variations physiologiques de la transcortine plasmatique chez la femme enceinte ont tout récemment été précisées par GUIDOLLET, ARNAUD et LOUISOT.

Voyons maintenant la place, apparemment restreinte, de la corticothérapie parmi les thérapeutiques considérées comme dangereuses chez la femme enceinte, surtout sous l'angle du risque tératogène.

III - Le risque tératogène et la Corticothérapie -

Le problème de la tératogénèse produit par les médicaments, s'il était théoriquement connu, a reçu du fait des accidents tristement célèbres de la thalidomide, un regain d'actualité qui depuis une huitaine d'années maintenant ne s'est pas démenti.

La vulnérabilité de l'oeuf est connue, au moins expérimentalement, depuis longtemps. Des facteurs exogènes, donc indépendants des influences génétiques responsables de certaines malformations, se sont révélés inhérents à l'environnement. C'est surtout depuis HALE, il y a une vingtaine d'années, que la notion de malformations congénitales du porc est connue: microphthalmie, anophthalmie, bec de lièvre, fente palatine, déterminées non pas génétiquement, mais par une mauvaise nourriture de la mère gestante. Mais l'expérimentation devait montrer les limites du risque tératogène pour la race humaine, car il fallait administrer à l'animal des doses massives, 50, 100 fois supérieures à la posologie utilisée en clinique humaine, pour susciter des malformations fœtales; il fallait également que ces doses soient administrées à la période critique du développement embryonnaire avant l'achèvement de la phase de différenciation, vers la neuvième semaine, à partir de

laquelle le développement est réglé par des processus de croissance, d'histogénèse, de moins en moins sensibles aux influences extérieures. Chez la femme, les malformations rubéoliques foetales ont permis de préciser que les périodes critiques correspondaient aux dix premières semaines de la grossesse, avec 47 % d'anomalies foetales si la maladie était contractée pendant les quatre premières semaines de la grossesse; avec 22 % d'anomalies entre la cinquième et la huitième semaine; et avec seulement 7 % d'anomalies entre la neuvième et la douzième semaine. Par extension, il est possible de garder la même chronologie pour les autres influences nocives, radiations, médicaments susceptibles de traverser le filtre placentaire en quantité suffisante pour agir, par effet toxique, par effet métabolique, biologique, hormonal en particulier.

On est ainsi arrivé à ce que TUCHMANN - DUPLESSIS a appelé des " présomptions d'activité tératogène " pour des médicaments apparemment sans nocivité. Des listes entières ont été alors dressées, concernant d'abord les médicaments courants pris le plus souvent en dehors de toute prescription médicale. NORA en 1967 cite les médicaments potentiellement tératogènes, soit administrés seulement pendant le premier trimestre de la grossesse, soit administrés tout au long de la gestation. Il cite sur 240 grossesses exposées à des risques tératogènes, cinq cas d'anomalies majeures soit 2,1 % parmi les femmes exposées; et trois cas soit 1,3 % en dehors de tout risque, soit au total 3,4 %. Des anomalies congénitales mineures ont été

notées dans onze cas avec exposition à des risques tératogènes (4,6 %) et dans sept cas (2,9 %) dans des grossesses sans exposition tératogène: soit au total dix - huit cas, et 7,5 %. Il n'y a donc pas de différence statistique dans les anomalies congénitales, qu'il y ait eu ou non exposition tératogène. La liste globale avait concerné: les radiations ionisantes, les anorexigènes, les anti - émétiques, les tranquillisants, les antibiotiques, les analgésiques, les anti - histaminiques, les insecticides, les vitamines.

Dans le cas d'enfant malformé, la femme enceinte avait comme risque possible:

- des radiations: cardiopathie congénitale;
- des anorexigènes: cardiopathie congénitale, bec de lièvre;
- des anti - émétiques: hernie diaphragmatique, pied varus équin;
- des tranquillisants: hernie diaphragmatique;
- des analgésiques: cardiopathie congénitale, fissure palatine;
- des antibiotiques: bec de lièvre, fissure palatine;
- des anti - histaminiques: cardiopathie congénitale, hernie diaphragmatique;
- des insecticides: cardiopathie congénitale;
- du tabagisme: cardiopathie congénitale, bec de lièvre;
- traitement thyroïdien: cardiopathie, hernie diaphragmatique;
- traitement martial: pied varus équin;
- pyridoxine: hernie diaphragmatique;
- anti - spasmodiques: hernie diaphragmatique.

Il est évidemment impossible d'affirmer un lien de causalité entre la malformation foetale et un traitement suivi par la femme enceinte.

Dans la liste établie par V. APGAR figure la Cortisone avec un cas de palais en ogive, suivi d'ailleurs honnêtement d'un point d'interrogation.

CHASSAGNE en 1963 envisage les effets nocifs de la chimiothérapie, et cite les médications à action endocrinienne: parmi les hormones sexuelles, la progestérone est inoffensive, ce qui n'est pas le cas des progestatifs utilisés pour lutter contre les avortements à répétition; la masculinisation des organes génitaux externes du foetus de sexe féminin a été observée par WILKINS, par CANLORBE et SEBAOUN. Dans de tels cas, la masculinisation est parfois telle qu'elle peut faire hésiter sur le sexe réel de l'enfant, mais les organes génitaux internes et le sexe chromatinien sont toujours féminins. Le taux des 17 - céstéroïdes est très faible, il n'y a ni masculinisation progressive, ni accélération de la croissance: on peut donc écarter le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Les stéroïdes cortico - surrénaux ont pu être tenus responsables de l'apparition expérimentale de bec de lièvre, de division palatine chez le foetus, lorsqu'ils sont administrés au tout début de la gestation, même à des doses moyennes: les doses fortes entraînant des avortements. Mais cliniquement, aucune confirmation n'est à retenir, sauf quelques cas d'insuffi-

sance surrénale aiguë néonatale chez des enfants nés de mère traitées par les corticoïdes au cours de la grossesse pour rhumatisme articulaire aigu, ou néphrose lipoïdique; parfois l'évolution néonatale a été fatale, pour l'éviter, il faut poursuivre la corticothérapie chez le nouveau - né. C'est également la conclusion de ROQUES en 1967.

Quant à RAVINA, dans une revue générale des thérapeutiques dangereuses chez la femme enceinte, il cite les anti biotiques, les sulfamides, les vitamines, les chimiothérapies anticancéreuses, les sulfamides hypoglycémiant, les hypnotiques, les neuroleptiques, les neuroplégiques, les anti-coagulants, mais surtout les hormones: hormones sexuelles, oestrogènes, progestatifs de synthèse et progestérone, hormones cortico - surrénales enfin. Chez l'animal, écrit cet auteur, l'action néfaste de la cortisone et de l'hydro - cortisone sur le foetus a été maintes fois observée. Ces substances peuvent entraîner un avortement, une mort in - utéro, ou des malformations foetales essentiellement buccopharyngées, à type de fissure palatine.

Pour expliquer les avortements et les morts in - utéro, on a incriminé l'aplasie de la corticosurrénale et les troubles glucidiques. En pathologie humaine poursuit RAVINA, l'administration de cortisone chez la mère ne semble pas avoir d'action tératogène chez le foetus. Bien que certaines malformations aient été constatées dans de telles circonstances, elles n'ont jamais pu être attribuées avec certitude à ce

traitement hormonal. En revanche un traitement cortisonique de longue durée chez la mère peut entraîner une aplasie des corticosurrénales foetales. Sans doute la corticothérapie néonatale et surtout l'injection d'ACTH à la mère quelques jours avant la date présumée de la naissance, devraient minimiser la gravité de ces accidents et stimuler les surrénales foetales.

Malgré toutes les difficultés qui surgissent dès qu'il s'agit de préciser la responsabilité d'un médicament dans les malformations foetales, il est possible de dire que l'unanimité est pratiquement faite sur l'innocuité de la corticothérapie administrée à la femme enceinte pour l'enfant in utéro. Mais il semble nécessaire, avant d'aller plus loin dans la discussion de rechercher l'influence de la corticothérapie sur la grossesse elle - même, c'est - à - dire sur l'état physiologique et physiopathologique de la mère. Pour cela il faut avant tout préciser le comportement de la corticosurrénale et sa sécrétion dans l'état gravidique. C'est ce que nous allons tenter de faire dans les pages qui suivent.

IV - Sécrétion Corticosurrénale et Grossesse -

Il a paru vraisemblable, ces dernières années, que des accidents de la gestation, avortements, accouchements prématurés, mort fœtales, pouvaient être mis en relation avec une production excessive d'androgènes, se manifestant sur le plan biologique par une augmentation du taux des 17 - cétostéroïdes dans les urines. Par voie de conséquence, certains auteurs ont cherché à traiter, à prévenir ces évolutions anormales de la grossesse, par un traitement cortisonique. Les 17 - cétostéroïdes trouvés dans les urines sont les métabolites d'autres stéroïdes; les 17 - cétostéroïdes neutres sont dans leur quasi - totalité les produits métaboliques des stéroïdes androgènes. Il était alors tentant de rapprocher une augmentation des 17 - cétostéroïdes urinaires et les accidents de la grossesse, imputés ainsi à une hyperandrogénie. Mais des stéroïdes non androgènes peuvent également avoir pour métabolites urinaires des 17 - cétostéroïdes: c'est le cas de certains corticoïdes. Quelle que soit l'origine exacte des 17 - cétostéroïdes, gynécologues et obstétriciens ont tenté d'établir une possible corrélation entre certains accidents de la grossesse et l'augmentation des 17 - cétostéroïdes neutres. Encore faut - il remarquer que même dans le cas de cette

augmentation , il n'est pas démontré qu'elle soit la cause directe des accidents gestationnels; elle pourrait aussi bien être le témoin d'un autre trouble véritablement responsable.

J. GUEGUEN, sur 80 grossesses biologiquement étudiées concernant 68 femmes, trouve un taux élevé de 17 - céstostéroïdes, toutes ces patientes avaient consulté:

- dans 42 cas pour interruption de grossesse;
- dans 19 cas pour stérilité;
- dans 7 cas pour des causes diverses: métrorragies, contractions utérines.

Lorsque ces femmes sont devenues ou redevenues enceintes leur taux de 17 - céstostéroïdes, de pregnandiol et de folliculine ont été régulièrement suivis (M.F. JAYLE). La seule anomalie constatée dans ces 80 grossesses a été une élévation des 17 - céstostéroïdes, le terme d'élévation s'appliquant aux cas dans lesquels l'élimination était égale ou supérieure à 13 milligrammes par 24 heures, avec la répartition suivante: dans 41 cas, taux égal ou supérieur à 16 mg;

: dans 32 cas, taux compris entre 13 et 16 mg / 24 h.

(en moyenne situés entre 14,5 et 16 mg / 24 h.)

: dans 7 cas, taux inférieur à 13 mg / 24 h.

(dans ce groupe se situent les grossesses pour lesquelles le traitement cortisonique a été entrepris soit au cours du cycle, soit dès le retard de règles, avant même d'attendre l'élévation des 17 - céstostéroïdes: attitude dictée par la notion de stérilité avec

17 - cétostéroïdes très élevés, dans 4 cas, ou par la constatation d'accidents antérieurs concordant avec une élévation très précoces des 17 - cétostéroïdes, dans 3 cas.

La corticothérapie n'a été instituée que dans la moitié des cas, ce qui laisse un groupe de grossesses à taux de 17 - cétostéroïdes élevés non traité. Les résultats ont été les suivants:

- 18 grossesses s'accompagnaient d'un taux entre 13 et 16 mg de 17 - cétostéroïdes / 24 heures, 10 d'un taux supérieur à 16 mg et ces 28 grossesses non traitées ont abouti à un accouchement avec enfant vivant normal;
- sur les 5 grossesses encore en cours, sans corticothérapie 2 présentaient un taux entre 13 et 16 mg / 24 h. et 3 un taux supérieur à 16 mg / 24 h. de 17 - cétostéroïdes; tout se déroulant normalement;
- sur les 8 grossesses non traitées par la cortisone et aboutissant à une fausse - couche, 2 avaient un taux entre 13 et 16 mg / 24 h. de 17 - cétostéroïdes et 6 un taux supérieur à 16 mg / 24 h.

Trente - neuf grossesses ont été observées avec un traitement cortisonique:

- 28 ont abouti à l'accouchement d'un enfant normal; 5 d'entre elles avaient un taux entre 13 et 16 mg / 24 h., et 16 un taux supérieur à 16 mg / 24 h.; 7 enfin un taux inférieur à 13 mg / 24 h.;

- 5 grossesses en cours atteignant le troisième trimestre sans accident comportant 2 fois un taux entre 13 et 16 mg, et 3 fois un taux supérieur à 16 mg / 24 h. de 17 - cétostéroïdes
- enfin les six fausses - couches malgré le traitement cortisonique, avaient présenté un taux entre 13 et 16 mg / 24 h. dans trois cas.

Au total, ces 80 grossesses ont donné 32 fois un taux entre 13 et 16 mg / 24 h. et 7 fois un taux inférieur à 13 mg / 24 h.. Dans ces grossesses menacées par des antécédents pathologiques, le taux moyen des 17 - cétostéroïdes a donc été anormalement élevé. On comprend que pour bien des auteurs il y ait corrélation apparente entre l'augmentation des 17 - cétostéroïdes et les interruptions de grossesses. La preuve en serait les huit fausses - couches de GUEGUEN avec pour seule anomalie hormonale l'élévation des 17 - cétostéroïdes, non traitées par la cortisone; et inversement les grossesses ayant abouti à la naissance d'un enfant normal sous le couvert d'une corticothérapie, malgré l'élévation initiale des 17 - cétostéroïdes. Des faits particulièrement intéressants proviennent de grossesses successives chez la même femme présentant, avec des taux hormonaux élevés (pour les seuls 17 - cétostéroïdes) deux avortements successifs, puis menant à bien deux grossesses ultérieures sous le couvert de la corticothérapie. A priori on est donc tenté de croire à une corrélation entre taux élevé de 17 - cétostéroïdes et risques d'interruption de grossesses, et indication de la corticothérapie. Mais GUEGUEN se fiant aux résultats de

sa statistique globale constate que les accidents sont aussi fréquents qu'il y ait ou non corticothérapie; le nombre des enfants vivants en fin de grossesse avec un taux élevé des 17 - cétostéroïdes est sensiblement le même, qu'il y ait eu ou non traitement cortisonique. La grossesse peut donc, souvent, évoluer jusqu'à terme, avec naissance d'un enfant normal, malgré une élimination accrue des 17 - cétostéroïdes; inversement il n'est pas exceptionnel qu'une grossesse avec forte augmentation des 17 - cétostéroïdes aboutisse à une interruption prématurée malgré le traitement cortisonique. GUEGUEN arrive ainsi à la conception d'une dualité entre ces anomalies hormonales et admet l'existence de deux catégories de grossesses avec élévation des 17 - cétostéroïdes:

- les grossesses pour lesquelles " cette élévation est un phénomène accessoire ", sans signification péjorative, ne devant pas être utilisée pour expliquer les anomalies d'évolution de la grossesse;
- les grossesses pour lesquelles, au contraire, il semble bien y avoir une corrélation entre l'élévation des 17 - cétostéroïdes urinaires et l'interruption spontanée et prématurée de la gestation: dans de tels cas, on doit admettre l'utilité de la corticothérapie.

Mais sur quels critères faut-il s'appuyer pour décider des indications de la corticothérapie, devant des grossesses apparemment semblables, comportant comme seule anomalie biologique l'élévation des 17 - cétostéroïdes urinaires?

Nous avons vu que le taux de ces stéroïdes pouvait être classé en trois grands groupes, au - dessous de 13 mg / 24 heures, entre 13 et 16 mg / 24 heures, au - dessus de 16 mg / 24 heures. Peut - être y avait - il là une indication pour le bien - fondé du traitement cortisonique. Tout semble en effet indiquer que les accidents de la grossesse se produisent avec un peu plus de fréquence lorsque le taux des 17 - céstéroïdes dépasse 16 mg / 24 heures, par rapport aux accidents du groupe situé entre 13 mg et 16 mg / 24 heures. Il faut néanmoins reconnaître que la différence est faible, et que l'interruption spontanée et prématurée de la grossesse peut survenir à un moment où les taux ne sont pas nettement élevés. Et comment expliquer alors les évolutions absolument normales des grossesses malgré un taux élevé des 17 - céstéroïdes urinaires? On ne peut admettre sans réserve la distinction, entre grossesse à taux entre 13 et 16 mg / 24 heures et grossesse à taux supérieurs à 16 mg / 24 heures.

Un autre critère pourrait être d'ordre chronologique, et non plus simplement quantitatif. Le moment de la grossesse où les 17 - céstéroïdes s'élèvent, pourrait permettre une distinction. Cette augmentation constatée en fin de grossesse, au cours du troisième trimestre, que les taux aient été normaux ou déjà élevés au début de la gestation, ne doit pas être considérée comme un signe alarmant, donc nullement comme une indication de la corticothérapie. Simplement, il s'agit là de la traduction d'une hyperactivité corticosurrénalienne physiologi-

que au cours des trois derniers mois de la grossesse, comme l'indiquent les travaux de SCHWARTZ et PIVEL, de VENNING, de VARRANGOT. Lorsque l'élévation est constatée au début de la grossesse, il n'est pas possible de prévoir l'évolution ultérieure: ou bien la grossesse évolue normalement, malgré des taux élevés de 17 - cétostéroïdes, et malgré l'absence de traitement cortisonique; aucune décision raisonnée n'est possible devant la constatation d'une sécrétion urinaire accrue des 17 - cétostéroïdes en début de grossesse, d'autant plus que d'un dosage à l'autre des variations importantes sont possibles. On peut observer avec une certaine fréquence une élévation modérée, transitoire, des 17 - cétostéroïdes pendant les trois premiers mois de la grossesse. Il est donc difficile de prendre une décision thérapeutique au début de la grossesse devant des taux élevés, alors que c'est précisément lorsque ces élévations ont été précoces que les accidents sont le plus fréquents. Il est en outre possible de constater une élévation transitoire précédant immédiatement l'expulsion du fœtus, les taux redevenant ensuite normaux. Mais parfois les taux sont instables, et l'accident ne survient pas; ou au contraire, ils sont stables et l'accident survient.

Il est donc difficile de dégager une ligne de conduite applicable à tous les cas; chaque observation doit être étudiée individuellement, et soumise non pas à des critères mais à des constatations multiples:

- le taux des 17 - cétostéroïdes: l'accident est d'autant plus que le taux est plus élevé;

- le moment de la grossesse: l'élévation des taux pendant le dernier trimestre est sans signification, alors qu'au début de la gestation, l'accident est à redouter et la corticothérapie à discuter;
- la cortisone sera d'autant plus indiquée qu'aucune autre explication ne pourra être donnée aux accidents antérieurs, et même si les taux des 17 - cétostéroïdes ne s'élèvent plus, ou pas massivement;
- les éléments cliniques sont à considérer; les accidents se produisent surtout au début de la grossesse lorsqu'ils semblent liés à une élévation des 17 - cétostéroïdes, les constatations biologiques et cliniques faites lors d'une grossesse antérieure seront prises en considération; à fortiori lorsque dans les antécédents, la corticothérapie semble avoir évité l'interruption spontanée et prématurée de la grossesse.

§

Sur la physiopathogénie de l'élévation des 17 - cétostéroïdes urinaires et sur son rôle dans les accidents gravidiques, bien des questions se posent, auxquelles il est difficile de répondre avec certitude.

Tout d'abord en dosant les 17 - cétostéroïdes on dose un groupe de corps assez différents; se pose alors la question de savoir quelle est la fraction des 17 - cétostéroïdes qui subit une élévation au cours de la grossesse. Il n'est pas

inutile ici de rappeler les récents travaux consacrés par Madame GUIDOLLET, ARNAUD et LOUISOT de Lyon (1969), aux variations physiologiques de la transcortine plasmatique chez la femme au cours de la grossesse. La très grande affinité de la transcortine, qui est une glycoprotéine, pour les hormones corticostéroïdes a permis un dosage indirect du cortisol plasmatique chez la femme enceinte. Ces auteurs ont utilisé le cortisol radioactif qui se fixe sur la transcortine. Sans entrer dans le détail de recherches délicates, donnons leurs conclusions. Chez la femme enceinte normale, le taux plasmatique de transcortine augmente régulièrement, du début jusqu'à la fin de la grossesse; pour atteindre son maximum au sixième mois et demeurer stationnaire jusqu'à l'accouchement, selon SANDBERG; pour n'augmenter qu'à partir du troisième mois, atteindre son maximum au 7 - 8^e mois et demeurer stationnaire ensuite selon d'autres auteurs. Malgré ces divergences, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le taux plasmatique de transcortine est sous la dépendance oestrogénique. Madame GUIDOLLET et ses collaborateurs par contre, retiennent le caractère régulier de cette augmentation au cours de la grossesse, élévation qui précède toujours l'augmentation du taux de cortisol total: ceci se traduit par un maintien du taux de cortisol libre, seul efficace au niveau cellulaire, en particulier sur les systèmes régulateurs centraux: ainsi s'explique qu'une élévation très importante du taux du cortisol total au cours de la grossesse n'entraîne pas l'apparition de signes d'hypercorticisme chez la femme enceinte.

Et pourtant chez la femme normale le taux moyen est de $19 \pm 0,8$ mg / litre (valeur également trouvée chez l'homme); chez la femme enceinte ce taux s'élève progressivement jusqu'à 45 mg / litre de transcortine plasmatique au huitième mois de la grossesse.

§

On s'est posé la question concernant l'origine, placentaire, ovarienne, corticosurrénalienné, des 17 - cétostéroïdes élevés chez la femme enceinte. La plupart des auteurs mettent en cause la corticosurrénale, et retiennent l'hypercorticisme biologique, sinon clinique, réalisé par l'état gravidique et responsable de l'amélioration des états pathologiques précisément justiciables d'un traitement cortisonique, R. A. A. Polyarthrite Chronique Evolutive, Ictère, etc. Mais on sait aujourd'hui que l'ovaire est capable de sécréter des androgènes et plus particulièrement des 17 - cétostéroïdes augmentés au début de la grossesse; cette hypothèse trouverait justification lorsque le traitement cortisonique n'abaisse pas ou peu le taux des 17 - cétostéroïdes augmentés au début de la grossesse (2 cas de GUEGGEN). On peut admettre que selon les cas, l'élévation des 17 - cétostéroïdes est imputable soit à la surrénale, soit à l'ovaire. Quant à son origine placentaire, elle paraît peu probable.

Mais pourquoi cette élévation gravidique des 17 -
cétostéroïdes? En admettant l'origine ovarienne, on peut com-
prendre que la sécrétion de l'ovaire soit augmentée au cours de
la grossesse en particulier sous l'action des gonadotrophines
chorioniques. En admettant l'origine surrénale et une hyperac-
tivité corticosurrénale au cours de la grossesse, il peut s'a-
gir d'une accentuation d'un hypercorticisme gravidique physio-
logique. On a enfin proposé l'intervention d'une agression de
l'organisme maternel par le stress qu'est la grossesse, et le
déclenchement d'une réponse hypophysaire exagérée. Dans ce sens,
l'élévation des 17 - céstéroïdes ne serait que l'un des élé-
ments de la réponse de l'organisme à l'agression et au lieu de
la cortisone, on pourrait recourir aux ganglioplegiques.

On pourrait également penser que les émotions,
qui sont des stress, peuvent chez certaines femmes enceintes
entraîner une sécrétion excessive des hormones surréaliennes
déclenchée par voie hypophysaire; on sait que le stress, la ten-
sion nerveuse, peuvent agir sur le cortex surrénal. Il n'est
pas impossible que ces divers mécanismes soient en cause selon
le cas. Certaines femmes n'auront pas d'élévation excessive des
17 - céstéroïdes, d'autres présenteront cette élévation sans
en éprouver de complication gravidique, et d'autres enfin, y
répondront par une interruption spontanée et prématurée de la
grossesse.

La dernière question qui se pose est de savoir
comment agit le traitement cortisonique sur ces grossesses à

élévation excessive des 17 - céstéroïdes? La cortisone pourrait avoir une action propre et directe sur l'oeuf; elle pourrait agir indirectement en freinant la surrénale, en diminuant la sécrétion des 17 - céstéroïdes de cette glande. Elle pourrait aussi exercer son action anti - inflammatoire en s'opposant à une sclérose du placenta.

Sur le plan pratique, la conduite du traitement cortisonique chez la femme enceinte est une question d'espèce, et aucune codification ni dose standard n'est possible. Les doses faibles sont généralement suffisantes. GUEGUEN débutait par neuf milligrammes par jour en trois prises de 3 mg, ou même par six milligrammes seulement si l'élévation des 17 - céstéroïdes était modérée. Un nouveau dosage, dix jours après le début du traitement permet une rectification de la posologie, à répéter encore dix jours après jusqu'à atteindre une dose minimale capable de maintenir les 17 - céstéroïdes dans les limites de la normale, les dosages pouvant s'espacer alors, au rythme d'une fois par mois, la posologie d'entretien suffisante est de l'ordre de deux à quatre milligrammes par jour. Le traitement doit être rigoureusement appliqué, et la malade doit être avertie des conséquences sur le taux des 17 - céstéroïdes des moindres fluctuations posologiques du traitement. Celui-ci, qui débute avec l'état gravidique devra être poursuivi jusqu'à la fin du quatrième mois, en cure continue, puisque tout arrêt entraîne la rapide remontée des 17 - céstéroïdes dans la plupart des cas. Donc traitement aussi précoce que possible,

car la corticothérapie paraît bien dépourvue de tout risque pour le fœtus même au cours du premier trimestre. Il n'est pas rare que le traitement cortisonique fasse tomber le taux des phénostéroïdes et du prgnandiol: ces deux groupes d'hormones devant être dosés en même temps que les 17 - céstéroïdes et compensés par un traitement substitutif en cas de chute importante.

On s'est enfin demandé si le traitement cortisonique pouvait comporter des risques d'avortement, question assez paradoxale lorsque l'indication de la corticothérapie a été précisément d'éviter des interruptions prématurées et spontanées de la gestation menacée par l'élévation excessive des 17 - céstéroïdes. La question s'est posée avec davantage de logique lorsque la corticothérapie est mise en œuvre, chez une femme enceinte, pour une affection indépendante de la grossesse, par exemple une polyarthrite chronique évolutive. Les premiers essais expérimentaux sur l'animal avaient montré la possibilité d'interruption de grossesse, et aussi de malformations fœtales. Impression qui ne s'est pas confirmée chez la femme qui ne reçoit que des doses faibles, et non point les quantités massives nécessaires à déclencher l'avortement chez la souris ou la lapine. Toutefois, on peut se demander, puisque le traitement cortisonique entraîne une chute des phénolstéroïdes et du prgnandiol parfois dans des proportions très importantes, s'il n'y avait pas là risque d'avortement. En pratique, cette chute hormonale est toujours passagère puisqu'elle commande soit la diminution

des doses de cortisone prescrite, soit une administration substitutive d'oestrogènes et de progestérone.

Quant aux contre-indications du traitement cortisonique chez la femme enceinte, elles sont celles de la corticothérapie dans son ensemble, tuberculose en particulier. En dehors de cela, il ne semble pas exister de contre indication propre à la corticothérapie de la femme enceinte. HOET en 1954 et 1955, étudiant le métabolisme glucidique et ses modifications par l'état gravidique, s'était demandé si l'administration de cortisone, par son action diabétogène bien connue, n'était pas dans ce sens dangereuse pour la femme enceinte. Ses craintes n'ont pas été confirmées par l'observation clinique, mais avant d'entreprendre un traitement cortisonique, on saura procéder aux examens nécessaires et établir une courbe d'hyperglycémie provoquée, qui devra être normale.

V - Influence de la corticothérapie maternelle sur l'enfant à sa naissance -

Nous avons vu plus haut qu'une action tératogène avait pu être redoutée chez la femme enceinte recevant un traitement cortisonique, par analogie avec les faits expérimentaux observés. Mais très vite on dut reconnaître que pour obtenir des malformations foetales, il fallait administrer à la femelle gestante des doses massives, sans aucune mesure avec la posologie thérapeutique utilisée en médecine humaine.

Toutefois, la question était assez importante pour qu'on ne la tranche pas sans avoir procédé à de nombreuses observations. Il semble par ailleurs qu'il faille distinguer deux ordres d'indications de la corticothérapie chez la femme enceinte:

- les affections sans rapport avec l'état gynécologique et obstétrical de la patiente: indications qui sans être fréquentes existent néanmoins, en particulier sous la forme d'affections rhumatismales;
- les accidents directement obstétricaux et gynécologiques, sous la forme essentiellement d'interruptions répétées et prématurées de la grossesse, avec élévation pathologique du taux des 17 - céstéroïdes: or c'est précisément pour lutter contre

ces anomalies gynécologiques et obstétricales que la corticothérapie est mis en oeuvre. Il serait donc paradoxal qu'elle entraîne des malformations fœtales.

Mais rien ne vaut l'observation directe, et un nombre il est vrai restreint d'auteurs ont recherché systématiquement:

- si chez les femmes traitées par corticothérapie en cours de grossesse, on observait chez l'enfant des malformations avec une fréquence plus grande que dans l'ensemble des naissances, et si une malformation paraissait en rapport avec le trouble endocrinien éventuellement provoqué par l'hormonothérapie maternelle. Car il ne saurait s'agir d'une action tératogène dans le sens habituel du terme, sur l'organogénèse des premières semaines de la vie intra - utérine;
- si chez les enfants présentant à la naissance des malformations on pouvait retrouver, par enquête rétrospective, un traitement cortisonique chez la mère au cours de la grossesse correspondante.

On ne sait pas très exactement pourquoi on a d'abord rendu la cortisone administrée à la mère responsable de certains becs de lièvre et de division palatine chez l'enfant. Dans une liste établie en 1964 et concernant les médicaments pris par la femme enceinte, et les anomalies de l'enfant à la naissance, V. APGAR fait figurer l'acétate de cortisone, et en regard inscrit: division palatine, suivie d'un point d'interrogation.

La fissure palatine a été signalée par HARRIS et ROSS en 1956; des cas de pieds bots ont été rapportés par F. RICHARD en 1956, par SVEJCAR en 1959, une coarctation de l'aorte a été décrite par WELLS en 1953, une ectopie testiculaire également aprce même auteur. Mais on sait le caractère aléatoire de l'attribution, à un traitement de la femme enceinte, d'une anomalie congénitale à la lumière d'un cas isolé. Il faudrait calculer l'incidence de la malformation en cause sur une grande série de naissances avant de pouvoir incriminer tel ou tel médicament.

Ce qui par contre paraît plus plausible, c'est l'insuffisance surrénale du nouveau - né, après traitement cortisonique de la mère au cours de la grossesse: c'est ce qui a été décrit par BICKEL et SECRETAN en 1955, par HOTTINGER en 1961, par MEUNIER et MAYER expérimentalement, par VERMELIN chez l'enfant, en 1961. Si ce risque existe, d'une part il est faible, d'autre part il est bénin si on le prévoit et si on le traite correctement dès la naissance.

Morts et malformations foetales, insuffisance surrénale néonatale, tels sont donc les accidents susceptibles de frapper l'enfant lorsque sa mère a été traitée pendant sa grossesse par de la cortisone. Voyons ce qu'il en est dans la réalité des faits, en nous appuyant sur les quelques séries déjà publiées dans ce sens.

Une série de trente trois enfants dont les mères avaient été suivies au Centre de Lutte contre la Stérilité et

les Accidents de la Gestation a été rapportée par GUEGUEN à l'Ecole de Puériculture de Paris. Il s'agissait de femmes ayant présenté une stérilité dans six cas, des antécédents d'interruption de grossesses dans vingt - sept cas.

Dans le premier groupe, les femmes consultant pour stérilité, des dosages hormonaux répétés avaient établi que durant la phase lutéale du cycle, le taux des 17 - cétostéroïdes était anormalement élevé. Comme aucune autre cause de . . . n'a pu être mise en évidence, on a admis qu'il y avait peut - être comme nous l'avons vu plus haut, une relation de causalité entre la stérilité d'une part et l'élévation des 17 - cétostéroïdes d'autre part. On a donc institué un traitement cortisonique durant la phase lutéale du cycle. Ces femmes sont devenues enceintes, et le traitement a été poursuivi plus ou moins longtemps pendant la grossesse, et les enfants examinés à la naissance, puis suivis aussi longtemps que possible.

Dans le second groupe, antécédents d'interruption de grossesse, un élévation des 17 - cétostéroïdes urinaires a été constatée au cours d'une nouvelle gestation, et le traitement cortisonique alors institué, puisque rien ne venait expliquer les avortements à répétition antérieurement subis. Sur ces 27 femmes, 25 présentaient un taux anormalement élevé des 17 - cétostéroïdes; chez les deux autres, ce taux était normal, la corticothérapie avait été instituée non pas en raison des accidents obstétricaux, mais pour polyarthrite chronique évolutive dans un cas, et pour eczéma dans l'autre cas.

Comme corticoïdes, on a utilisé dans cinq cas l'hydrocortisone, et dans vingt - huit cas la delta - cortisone. Ces médicaments ont été administrés par voie buccale. La posologie est toujours demeurée modérée, avec des doses initiales ne dépassant pas neuf milligrammes par jour de delta - cortisone pendant dix à vingt jours, la posologie d'entre tien étant de trois à quatre milligrammes par jour. Les doses d'hydro - cortisone ont été calculées de telles façons que la posologie a été identique. Ces doses minimales suffisant toujours pour ramener les 17 - céstéroïdes dans les limites de la normale, ne furent jamais dépassées.

La chronologie du traitement a varié d'un cas à l'autre, mais sur 33 cas, 27 ont eu un traitement très précoce, au cours du premier trimestre et même le plus souvent au cours du premier mois de la grossesse, donc à la phase critique de la vie embryonnaire, à la période d'organogénèse. Dans huit cas le traitement a été commencé encore plus précocement, dès la fécondation, et dans la moitié des cas il a été poursuivi jusqu'à terme. Dans les quatre autres cas, il a été stoppé à la fin du troisième mois. Chez douze femmes, la cortisone a été administrée tout au long de la grossesse, parfois de la fécondation jusqu'au terme (dans quatre cas), ou dans huit cas du début du premier trimestre jusqu'à l'accouchement.

Sur ces trente - trois cas on ne relève aucune mort foetale. Tous ces enfants sont nés à terme, sans malformation congénitales, alors que les expériences sur l'animal

montrent la relative fréquence de la fissure palatine, tant chez la souris (expérience de FAINSTADT 1954, FRASER 1961, KALTER 1954) et chez le lapin (FAINSTADT 1954).

Dans cette série, on n'a pas davantage relevé d'insuffisance surrénale néonatale. Or chez le foetus humain, cette anomalie est celle qui a été le plus souvent signalée comme imputable au traitement cortisonique de la femme enceinte: cela par BICKEL et SECRETAN en 1955, par HOTTINGER en 1961, par VERMELIN et DELLESTABLE en 1961 également.

Il était intéressant de suivre le développement des enfants nés de mère traitées par la cortisone au cours de leur grossesse. C'est ce qu'a pu faire GUEGUEN dans 17 cas, avec réexamen au bout - d'un an chez deux enfants;

- de deux ans chez cinq enfants;
- de trois ans chez trois enfants;
- de quatre ans chez cinq enfants;
- de cinq ans chez un enfant;
- de six ans chez un enfant.

Lors de ces examens tardifs de contrôle, tous ces enfants paraissaient absolument anormaux, physiquement et psychiquement. Une telle statistique ne doit cependant pas inciter à un optimisme sans réserve, même s'il est vrai qu'elle prouve qu'aucune action nocive ne s'est exercée sur le foetus in - utéro au cours de la grossesse traitée par les corticoïdes. En réalité, tout doit dépendre du stade de la grossesse au moment où le traitement est institué, de la durée de ce traitement, des

doses administrées également. On peut donc discuter de ces divers éléments, qui dans la statistique de GUEGUEN ne sont pas intervenus, mais qui ont été retenus par d'autres auteurs, en expérimentation animale d'ailleurs plus qu'en clinique humaine.

Il y a la date à laquelle la corticothérapie a commencé à être administrée. Et si dans les traitements les plus précoces, aucune suite fâcheuse n'est apparue, l'expérimentation a montré en particulier entre les mains de DE COSTA, ABELMAN en 1952, que les accidents chez le foetus étaient d'autant plus graves que le produit avait été donné plus tôt à la femelle gravide. Pourtant dans la série humaine citée plus haut, l'hormonothérapie a été instituée tout au long du premier trimestre dans treize cas, avec naissance à terme d'enfants normaux. Peut-être la nocivité de la cortisone est-elle à son maximum pendant les premiers jours, les premières semaines du développement de l'oeuf. C'est ce qu'ont constaté, mais toujours sur le plan expérimental, EASTMAN, FRASER et FAINSTADT en 1951, HARRIS et ROSS en 1956. Dans huit cas cliniques de GUEGUEN, la corticothérapie a été administrée dès la fécondation, avec naissance à terme d'enfants en parfait état.

Pour ce qui est de la durée du traitement cortisonique de la femme enceinte, l'insuffisance surrénale du nouveau-né pourrait dépendre d'une administration au long cours pendant toute la grossesse. C'est donc ce qui s'est produit dans les observations publiées d'une part par HOTTINGER en 1961, par BICKEL et SECRETAN en 1955.

Par contre, GUEGUEN a traité pendant pratiquement toute leur grossesse douze femmes, de la fécondation au terme dans quatre de ces cas; du début du premier trimestre jusqu'à l'accouchement dans les huit autres cas: tous les enfants sont nés à terme et normaux.

Enfin il reste la question des doses, car expérimentalement il ne fait aucun doute que chez l'animal plus la posologie de la cortisone est élevée, plus les malformations fœtales sont fréquentes et importantes. C'est ce qui ressort des publications de DAVIS et PLITZ (1954), de FRASER et FAINSTADT (1951), de FRASER, FAINSTADT et KALTER (1953). Dans la série de GUEGUEN encore, la posologie est demeurée très réduite et aucune anomalie foetale n'est survenue, quelle qu'ait été la durée du traitement; au total donc la dose administrée globalement. Peut-être qu'avec des doses quotidiennes plus élevées, données pendant une durée de temps plus prolongée, des effets nocifs et en premier lieu une insuffisance surrénale auraient pu se produire chez les enfants. Les constatations expérimentales doivent en fin de compte inciter à la prudence.

Nous remarquons cependant que ces travaux expérimentaux et même ces observations cliniques sont relativement anciens: entre 1951 et 1956 pour les premiers, et au plus tard autour de 1961 pour les secondes. Il ne faut pas oublier qu'au fil des années de nouveaux corticoïdes ont été synthétisés, de plus en plus actifs, de moins en moins nocifs. Et il n'est pas exclu qu'avec les dérivés actuels, le risque foetal s'est encore

atténué.

Rest enfin le dernier élément de la corticothérapie chez la femme enceinte, l'importance de la baisse des 17 - cétostéroïdes obtenue par le traitement hormonal au cours de la grossesse. La corticothérapie cherche à réduire le taux anormalement élevé des 17 - cétostéroïdes, et en même temps, nous l'avons vu, elle abaisse le taux des phénolstéroïdes et du pregnandiol. On pourrait penser que cette transformation du milieu hormonal est préjudiciable au fœtus in - utéro, et cela d'autant plus que le traitement cortisonique aura été plus actif, (plus intense, plus prolongé) et que la chute des 17 - cétostéroïdes aura été plus importante. Mais des observations montrent que même lorsque la corticothérapie abaisse le taux des 17 - cétostéroïdes au - dessous de la normale, à des chiffres inférieurs à 5 mg : 24 heures, aucune anomalie particulière n'apparaît chez l'enfant.

Ainsi, à l'opposé de ce que faisait prévoir l'expérimentation, qui avait recours à des doses massives de cortisone et à son administration prolongée, la corticothérapie de la femme enceinte, qu'elle ait été prescrite pour une affection gynécologique, par exemple la polyarthrite chronique évolutive, ou pour des accidents obstétricaux d'interruption de grossesse ou pour stérilité, ne semble nocive ni pour la mère, ni pour l'enfant. Il n'en demeure pas moins que la plus grande prudence doit continuer à présider à ces traitements hormonaux, posologie très réduite, surveillance permanente du comportement des 17 -

cétostéroïdes, des phénolstéroïdes et du prgnandiol: ainsi aura - t - on le maximum d'efficacité pour le minimum de risques.

VI - Conclusions -

I - L'observation d'abord, l'embryogénèse ensuite, ont bien établi que certains médicaments administrés à la femme enceinte comportaient, outre un effet nocif toujours possible chez la mère, un risque tératogène non négligeable, parfois du fait de substances à priori inoffensives. Des listes de produits toxigènes ou tératogènes, ont été ainsi dressées. Une attention toute particulière a été accordée à l'hormonothérapie qui, administrée à une femme enceinte, peut toujours retentir dangereusement sur le fœtus in - utéro: l'iode, les anti - thyroïdiens de synthèse, et aussi les dérivés cortisoniques, se sont montrés parfois capables d'agir sur les glandes endocrines fœtales.

II - Nous avons limité le problème aux traitements cortisoniques administrés à la femme enceinte, cela parce que s'il existe quelques indications extra - gynécologiques de la corticothérapie, polyarthrite chronique évolutive, eczéma généralisé, ictères, les dérivés cortisoniques ont été surtout employés dans la prévention et le traitement de certaines stérilités, de certaines interruptions spontanées et prématurées de la grossesse. On pouvait alors se demander comment l'organisme gravide, présentant déjà un hypercorticisme physiologique se comportait vis - à -

vis de cet apport de cortisone exogène, et comment, surtout, le produit de conception s'accommodait d'un équilibre hormonal ainsi modifié.

III - Chez la femme enceinte justiciable d'une corticothérapie, l'indication majeure en est une élévation anormale de l'excrétion urinaire des 17 - céstéroïdes, dont l'origine est d'ailleurs difficile à préciser: placentaire, ovarienne, surrénale, hypophysaire. Toujours est - il qu'un tel traitement hormonal ne semble présenter aucune contre - indication particulière, à condition d'employer une posologie prudente sous contrôle biologique répété, s'étendant aux phénolstéroïdes et au prgnandiol.

IV - Chez l'enfant in - utéro, aucun risque tératogène tel qu'on en observe expérimentalement, avec des doses massives et des traitements prolongés, ne semble à redouter. Seule une insuffisance surrénale congénitale est parfois possible, à prévenir par l'administration d'A C T H à la mère, en fin de grossesse, et par la poursuite de la corticothérapie au nouveau - né pendant quelques temps. Avec de telles précautions, on doit pouvoir obtenir le maximum de bénéfices de la corticothérapie sans la rançon d'accidents foetaux ni maternels.

- Bibliographie -

- APGAR V. Drugs in pregnancy
Journ. Am. Med. Assoc. 30 nov 1964 190 P.
840-41
- BICKEL G. Cortisone et Grossesse
SECRETAN P. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 1955 11 P.
125-141
Cortisone et Gestation
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 13 mai 1955
P. 539-543
- BLEYER W. A. Studies on the detection of adverse drug reac-
AU W. Y. W. tions in the newborn. I. Fetal exposure to
LANGE W. A. maternal medication
RAISZ L. G. Journ. Am. Med. Assoc. 21 sept 1970 213 P.
2046-48
- BRET J. A. Cortisone et Grossesse
Revue Fr. Gyn. Obst. 1958 53 P.855-869
- BROWN E. E. Congenital anomalies and Cortisone
Journ. Am. Med. Assoc. 1952 148 P.1051-53
- CANLORBE P. Risques pour le foetus du traitement de la
SEBOAUN ZUCMAN Mme femme enceinte par les hormones stéroïdes
Ann. Péd. aout sept 1961 37 P. 2480-2485
- CHASSAGNE P. Précautions thérapeutiques chez la femme en-
ceinte - Presse Méd. 27 avril 1963 71 P.1075-78
- DE COSTA E. J. Cortisone and pregnancy
ABELMAN M.A. Am. Journ. Obst. Gyn. oct 1952 64 P.746-768
- DESGREZ P. Rôle des protéines plasmatiques dans le trans-
port des Corticoïdes: la Transcortine ou C.B.G.
Ann. Biol. Clin. 1967 25 P.931-940
- GELLE P. Cortisone et Grossesse
VAN LERENBERGHE J. Bruxelles Méd. 20 mai 1957 37 P. 821-25
DELECOUR M.

- GUEGUEN J. Anomalies d'évolution de la grossesse, augmentation des 17 - céstéroïdes urinaires et traitement cortisonique. Etude de 80 observations - Gyn. Obst. 1961 60 P.617-637
- GUEGUEN J. Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse sur l'état de son enfant à la naissance - Presse Méd. 24 nov 1962 70 P.2441-43
- GUIDOLLET J.
ARNAUD Ph.
LOUISOT P. Etude des variations physiologiques de la Transcortine plasmatique chez la femme au cours de la grossesse - PressenMédri 19 avril 1969 77 P.719-720
- HAUMONT M. Effets de la Cortisone administrée pendant la Gestation - Ann. Endocri. mars - avril 1958 19 P.442-45
- HOET J.P. Action des Hormones Corticosurrénales sur le Métabolisme glucidique de la Gestation - Colloque sur la Fonction Lutéale Masson éd. 1955 P.98
- HOTTINGER A. Insuffisance Corticosurrénale chez le Nouveau-Né de mère traité par la Cortisone - Ann. Péd. suppl. Sem. Hop. Paris aout - sept 1961 37 P.2469-71
- LERAT M.F.
GRISLAIN J.R. Effets de la Corticothérapie sur la Grossesse et le nouveau - né - Ouest Méd. 1959 12 P.268-271
- LEYSSAC P. L'Hydrocortisone plasmatique du foetus après injection intra - veineuse d'hydrocortisone à la mère - Acta Gyn. Obst. Scand. 1961 40 P.170-186
- MERCIER PAROT L.
TUCHMANN DUPLESSIS H. Corticothérapie et Gestation. Etude expérimentale - mentale - Gyn. Obst. aout - oct 1957 56 P.373-384
- MOYA F.
THORNDIKE V. Passage of drugs across the placenta - Am. Journ. Obst Gyn. 1962 84 P.1779-1798
- MULLER P.
LEVY G.
GILLET J.Y. Effet sur le produit de conception de la corticothérapie administrée à la mère au cours de la grossesse - Soc. Nat. Obst. Gyn. Group. Strasbourg 12 juin 1965

- NORA J.J.
NORA A.H.
SOMMERVILLE R.J.
HILL R.M.
- Maternal exposure to potential teratogens -
Am. Journ. Med. Assoc. 18 dec 1967 202 P.
1065-69
- OPPENHEIMER E.H.
- Suprarenal aplasia in foetus by a corticonic
maternal treatment -
Bull. Johns Hopkins Hosp. fev 1964 P.146-155
- PREISLER O.
- Un traitement cortisonique longtemps poursui-
vi au cours de la grossesse constitue - t -
il un danger pour l'enfant?
Zentralbl. Gyn. 30 avril 1960 82 P.657-659
- QUILICI J.P.
- La corticothérapie chez la femme enceinte (
cortisone et ACTH en endocrinologie gynéco-
logique) - Thèse de Paris 1955 - 38 pages
- RAVINA J.H.
- Les thérapeutiques dangereuses chez les fem-
mes enceintes -
Presse Méd. 28 nov 1964 72 P.3057-59
- ROUQUES L.
- Les thérapeutiques dangereuses chez les fem-
mes enceintes -
Presse Méd. 18 mars 1967 75 P.667-668
- SCOMMEGMA A.
CHATTARAY S.C.
- Gas chromatographic estimation of urinary
oestriol in pregnancy -
Am. Journ. Obst. Gyn. 1967 99 P.1087-95
- SVELCAR J.
- Contribution à l'étude de l'action tératogène
des hormones corticosurrénales -
Arch. Franc. Pédiatrie 1959 P. 214-217
- TUCHMANN DUPLESSIS H.
MERCIER PAROT L.
- Corticothérapie et gestation. Etude expéri-
mentale -
Gyn. Obst oct 1957 56 P.373-384
- VAN YPERSELLE DE STRIBOU Ch.
- L'effet de la cortisone sur l'histo-
chimie placentaire et son rôle dans la genèse
des malformations foetales -
Acta Chir. Belges nov dec 1958 13 P.603-618
- VARANGOT J.
- L'emploi de la cortisone au cours de la gros-
se - Rapports III^e Réunion Endocri. Langue
Fr. Masson éd. Paris 1955
- VERMELIN H.
DELLESTABLE P.
- Dangers de la corticothérapie au cours de la
grossesse -
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue Fr. 1961
13 P. 458-465

- Table des Matières -

	pages
I - Introduction	1
II - Historique	5
III - Le risque tératogène et la Corticothérapie	9
IV - Sécrétion corticosurrénale et Grossesse	15
V - Influence de la corticothérapie maternelle sur l'enfant à sa naissance	29
VI - Conclusions	39
Bibliographie	41

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

M. MALLET

Vu le Président de la Faculté

de Médecine de Cochin

Professeur DELBARRE

Vu le Président de Thèse

Professeur H. BRICAIRE

